

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Damirast 500 µg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 192,6 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κιτρινωπό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Damirast ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) [ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού μικρότερος από το 50% του προβλεπόμενου] που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συχνών παροξύνσεων επιπρόσθετα της θεραπείας με βρογχοδιασταλτικό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα δισκίο των 250 μικρογραμμάτων ροφλουμιλάστης που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες.

Αυτή η δόση έναρξης προορίζεται για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της διακοπής της θεραπείας από τον ασθενή, όταν γίνεται έναρξη θεραπείας, αλλά είναι μία υποθεραπευτική δόση. Επομένως, η δόση των 250 μικρογραμμάτων πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως δόση έναρξης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Αυτή η δόση δεν είναι διαθέσιμη με το Damirast. Υπάρχουν διαθέσιμα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Δόση συντήρησης

Μετά από 28 ημέρες θεραπείας με τη δόση έναρξης των 250 μικρογραμμάτων, οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιούνται σε ένα δισκίο των 500 μικρογραμμάτων ροφλουμιλάστης που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως.

Το Damirast 500 μικρογραμμάρια μπορεί να πρέπει να ληφθεί για μερικές εβδομάδες για να επιτευχθεί το πλήρες αποτέλεσμα του (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές διάρκειας μέχρι ενός έτους και προορίζεται για θεραπεία συντήρησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα κλινικά δεδομένα με τη ροφλουμιλάστη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh A είναι ανεπαρκή για να γίνει σύσταση για προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) και συνεπώς το Damirast πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh B ή C δεν πρέπει να λαμβάνουν το Damirast (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Damirast στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο πρέπει να καταπίνεται μαζί με νερό και να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης

Το Damirast δεν ενδείκνυται ως φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης για την ανακούφιση από επεισόδια οξέος βρογχόσπασμου.

Μείωση σωματικού βάρους

Σε μελέτες διάρκειας 1 έτους (M2-124, M2-125), μείωση σωματικού βάρους εμφανίστηκε πιο συχνά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Μετά τη διακοπή της ροφλουμιλάστης, η πλειονότητα των ασθενών είχε ανακτήσει το σωματικό βάρος μετά από 3 μήνες.

Το σωματικό βάρος λιποβαρών ασθενών πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη. Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ελέγχουν το σωματικό βάρος τους σε τακτική βάση. Στην περίπτωση ανεξήγητης και κλινικώς ανησυχητικής μείωσης σωματικού βάρους, η λήψη της ροφλουμιλάστης πρέπει να διακόπτεται και το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω.

Ειδικές κλινικές καταστάσεις

Λόγω έλλειψης σχετικής εμπειρίας, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να αρχίσει ή η υπάρχουσα θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με σοβαρές ανοσολογικές παθήσεις (π.χ. λοίμωξη από HIV, σκλήρυνση κατά πλάκας, ερυθρελάτη, λυκο, προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια), σοβαρές οξείες λοιμώξεις νόσους, καρκίνους (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, ινφλιξιμάμπη, ετανερσέπτη ή από του στόματος κορτικοστεροειδή για μακροχρόνια λήψη, εκτός από συστηματικά κορτικοστεροειδή για βραχυχρόνια λήψη). Η εμπειρία σε ασθενείς με λανθάνουσες λοιμώξεις όπως φυματίωση, ιογενή ηπατίτιδα, λοίμωξη από ιό του έρπητα και έρπητα ζωστήρα είναι περιορισμένη.

Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίες 3 και 4 κατά NYHA) δεν έχουν μελετηθεί

και συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών δεν συνιστάται.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Η ροφλουμιλάστη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών όπως αϋπνία, άγχος, νευρικότητα και κατάθλιψη. Σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό κατάθλιψης, συνήθως μέσα στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της έναρξης ή συνέχισης της θεραπείας με ροφλουμιλάστη πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά εάν οι ασθενείς αναφέρουν προηγούμενα ή υπάρχοντα ψυχιατρικά συμπτώματα ή εάν πρόκειται να υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι πιθανό να προκαλέσουν ψυχιατρικές διαταραχές.

Η ροφλουμιλάστη δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης σχετιζόμενης με ιδεασμό ή συμπεριφορά αυτοκτονίας. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για μεταβολές στη συμπεριφορά ή στη διάθεση και για ιδεασμό αυτοκτονίας. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νέα ψυχιατρικά συμπτώματα ή επιδείνωση ψυχιατρικών συμπτωμάτων ή αναγνωρισθεί ιδεασμός ή απόπειρα αυτοκτονίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με ροφλουμιλάστη.

Επιμένουσα δυσανεξία

Παρόλο που ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος και κεφαλαλγία εμφανίζονται κυρίως μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί σε περίπτωση επιμένουσας δυσανεξίας. Αυτό μπορεί να συμβεί σε ειδικούς πληθυσμούς που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη έκθεση, όπως σε έγχρωμες γυναίκες, μη καπνίστριες (βλ. παράγραφο 5.2) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με τους αναστολείς CYP1A2/ 2C19/3A4 (όπως φλουβοξαμίνη και σιμετιδίνη) ή τον αναστολέα CYP1A2/3A4 ενοξακίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Σωματικό βάρος < 60 kg

Η θεραπεία με ροφλουμιλάστη ενδέχεται να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο για διαταραχές του ύπνου (κυρίως αϋπνία) σε ασθενείς με σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας <60 kg, λόγω της υψηλότερης συνολικής ανασταλτικής δράσης στην PDE4 που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Θεοφυλλίνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη για θεραπεία συντήρησης. Επομένως, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη.

Λακτόζη

Το Damirast περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Βασικό στάδιο στο μεταβολισμό της ροφλουμιλάστης είναι η N-οξείδωση της ροφλουμιλάστης στο N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης από το CYP3A4 και το CYP1A2. Και η ροφλουμιλάστη και το N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης έχουν εγγενή ανασταλτική δράση στη φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4). Για το λόγο αυτό, μετά τη χορήγηση της ροφλουμιλάστης, η συνολική αναστολή της PDE4 θεωρείται η συνδυασμένη δράση και της ροφλουμιλάστης και του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων με τον αναστολέα CYP1A2/3A4 ενοξασίνη και τους αναστολείς CYP1A2/ 2C19/3A4 σιμετιδίνη και φλουβοξαμίνη, είχαν ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 της τάξης του 25%, 47% και 59%, αντίστοιχα. Η δόση φλουβοξαμίνης στη δοκιμή

ήταν 50 mg. Συνδυασμός της ροφλουμιλάστης με αυτές τις δραστικές ουσίες μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης και επιμένουσα δυσανεξία. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του επαγωγέα ενζύμου του κυτοχρώματος P450 ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 κατά περίπου 60%. Συνεπώς, η χρήση ισχυρών επαγωγέων του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (π.χ. φαινοβαρβιτάλης, καρβαμαζεπίνης, φαινοτοΐνης) μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ροφλουμιλάστης. Έτσι, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450.

Οι κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με τους αναστολείς CYP3A4 ερυθρομυκίνη και κετοконаζόλη έδειξαν κατά 9% αυξήσεις της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4. Η συγχορήγηση με θεοφυλλίνη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της τάξης του 8% της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μελέτη αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικό που περιείχε γεστοδένη και αιθυνυλοιστραδιόλη, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αυξήθηκε κατά 17%. Δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτές τις δραστικές ουσίες.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις με εισπνεόμενη σαλβουταμόλη, φορμοτερόλη, βουδεσονίδη και από του στόματος μοντελουκάστη, διγοξίνη, βαρφαρίνη, σιλδεναφίλη και μιδαζολάμη.

Η συγχορήγηση με αντιόξινο (συνδυασμό υδροξειδίου του αργιλίου και υδροξειδίου του μαγνησίου) δεν άλλαξε την απορρόφηση ή τη φαρμακοκινητική της ροφλουμιλάστης ή του N-οξειδίου της.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πρέπει να γίνεται σύσταση στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ροφλουμιλάστη δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ροφλουμιλάστης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Έχει δειχθεί ότι η ροφλουμιλάστη διαπερνά τον πλακούντα σε εγκύους αρουραίους.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ροφλουμιλάστης ή των μεταβολιτών της στο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Σε μελέτη σπερματογένεσης στον άνθρωπο, η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμαρίων δεν είχε επίδραση σε παραμέτρους του σπέρματος ή σε ορμόνες της αναπαραγωγής κατά τη διάρκεια της περιόδου 3 μηνών θεραπείας και της ακόλουθης περιόδου 3 μηνών διακοπής της θεραπείας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Damirast δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ, περίπου το 16% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες με ροφλουμιλάστη (σε σύγκριση με το 5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (5,9%), σωματικό βάρος μειωμένο (3,4%), ναυτία (2,9%), κοιλιακό άλγος (1,9%) και κεφαλαλγία (1,7%). Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες ή μέτριες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως εμφανίστηκαν μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχώρησαν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον παρακάτω πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά MedDRA, ως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες με ροφλουμιλάστη σε κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Συχνότητα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Κατηγορία ανά Οργανικό Σύστημα			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Γυναικομαστία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σωματικό βάρος μειωμένο Μειωμένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Άγχος	Ιδεασμός και συμπεριφορά αυτοκτονίας* Κατάθλιψη Νευρική κούραση Κρίση πανικού
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Τρόμος Ίλιγγος Ζάλη	Δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (εκτός από Πνευμονία)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος	Γαστρίτιδα Έμετος Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Δυσπεψία	Αιματοχεσία Δυσκοιλιότητα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Γάμμα-GT αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί και αδυναμία Μυαλγία Οσφυαλγία	Κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) αίματος αυξημένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αίσθημα κακουχίας Εξασθένιση Κόπωση	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για οποιοδήποτε ιδεασμό αυτοκτονίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Στη Μελέτη RO-2455-404-RD παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του ύπνου (κυρίως απνίας) σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ή μεγαλύτερους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη, σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,9% έναντι 2,3%). Η συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε ήταν επίσης υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 75 ετών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη, σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,1% έναντι 2,0%).

Στη Μελέτη RO-2455-404-RD παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του ύπνου (κυρίως απνίας) σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας, που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη, σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (6,0% έναντι 1,7%). Η συχνότητα εμφάνισης ήταν 2,5% έναντι 2,2% σε ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη, σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Ταυτόχρονη θεραπεία με μουσκαρινικούς ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA)

Κατά τη διάρκεια της Μελέτης RO-2455-404-RD, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα μείωσης του βάρους, μείωσης της όρεξης, κεφαλαλγίας και κατάθλιψης σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ροφλουμιλάστη και μουσκαρινικούς ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA) και συγχρηγούμενα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) και μακράς δράσης Β₂-αγωνιστές (LABA), σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία μόνο με συγχρηγούμενη ροφλουμιλάστη, ICS και LABA. Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ροφλουμιλάστης και του εικονικού φαρμάκου ήταν ποσοτικά μεγαλύτερη με συγχρηγούμενους LAMA όσον αφορά στη μείωση του βάρους (7,2% έναντι 4,2%), στη μείωση της όρεξης (3,7% έναντι 2,0%), στην κεφαλαλγία (2,4% έναντι 1,1%) και στην κατάθλιψη (1,4% έναντι -0,3%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας,
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: +357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.phs.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε μελέτες Φάσης I, τα ακόλουθα συμπτώματα παρατηρήθηκαν σε αυξημένη συχνότητα μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 2.500 μικρογραμμαρίων και μία εφάπαξ δόση 5.000 μικρογραμμαρίων (δεκαπλάσια της συνιστώμενης δόσης): κεφαλαλγία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, ζάλη, αίσθημα παλμών, ελαφριά ζαλάδα, υπεριδρωσία και αρτηριακή υπόταση.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρέχεται η κατάλληλη υποστηρικτική ιατρική φροντίδα. Επειδή η ροφλουμιλάστη παρουσιάζει υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική μέθοδος απομάκρυνσής της. Δεν είναι γνωστό εάν η ροφλουμιλάστη είναι διυλίσιμη με περιτοναϊκή διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, άλλα συστηματικά φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, κωδικός ATC: R03DX07

Μηχανισμός δράσης

Η ροφλουμιλάστη είναι αναστολέας της PDE4 και είναι μη στεροειδής, αντιφλεγμονώδης δραστική ουσία που προορίζεται να στοχεύει και στη συστηματική φλεγμονή και στη φλεγμονή των πνευμόνων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της PDE4, η οποία είναι σημαντικό ένζυμο για το μεταβολισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) που βρίσκεται στα δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά στην παθογένεση της ΧΑΠ. Η ροφλουμιλάστη στοχεύει στους υποτύπους PDE4A, 4B και 4D με παρόμοια δραστηριότητα στο νανογραμμομοριακό εύρος. Η συγγένεια με τους υποτύπους PDE4C είναι 5 έως 10 φορές μικρότερη. Αυτός ο μηχανισμός δράσης και η εκλεκτικότητα ισχύουν επίσης για το N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης, που είναι ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της ροφλουμιλάστης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αναστολή της PDE4 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου cAMP και αμβλύνει τις σχετιζόμενες με τη ΧΑΠ δυσλειτουργίες των λευκοκυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών και των πνευμονικών αγγείων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών και των ινοβλαστών σε πειραματικά μοντέλα. Σε *in vitro* διέγερση ανθρωπίνων ουδετερόφιλων,

μονοκυττάρων, μακροφάγων ή λεμφοκυττάρων, η ροφλουμιλάστη και το N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης καταστέλλουν την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών π.χ. λευκοτριενίου B₄, δραστικών μορφών οξυγόνου, παράγοντα νέκρωσης του όγκου α, ιντερφερόνης γ και γρανζύμης B.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η ροφλουμιλάστη μείωσε τα ουδετερόφιλα στα πτύελα. Επιπλέον, η ροφλουμιλάστη μετρίασε τη συρροή ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων μέσα στους αεραγωγούς υγιών εθελοντών μετά από πρόκληση με ενδοτοξίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε δύο πανομοιότυπες επιβεβαιωτικές μελέτες διάρκειας ενός έτους (M2-124 και M2-125) και σε δύο συμπληρωματικές μελέτες διάρκειας έξι μηνών (M2-127 και M2-128), συνολικά 4.768 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία από τους οποίους 2.374 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη. Ως προς το σχεδιασμό τους, οι μελέτες ήταν παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες διάρκειας ενός έτους περιλάμβαναν ασθενείς με ιστορικό σοβαρής έως πολύ σοβαρής ΧΑΠ [FEV₁ (ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο) ≤50% του προβλεπόμενου] σχετιζόμενης με χρόνια βρογχίτιδα, με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη παρόξυνση στο προηγούμενο έτος και με συμπτώματα στην αρχή που προσδιορίζονταν από τη βαθμολογία βήχα και πτυέλων.

Μακράς δράσης β-αγωνιστές (LABAs) επιτρέπονταν στις μελέτες και χρησιμοποιήθηκαν στο περίπου 50% του πληθυσμού των μελετών. Βραχείας δράσης αντιχολινεργικά (SAMAs) επιτρέπονταν για αυτούς τους ασθενείς που δεν έπαιρναν LABAs. Φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης (σαλβουταμόλη ή αλβουτερόλη) επιτρέπονταν σύμφωνα με τις ανάγκες. Η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και θεοφυλλίνης απαγορευόταν κατά τη διάρκεια των μελετών. Ασθενείς χωρίς ιστορικό παροξύνσεων αποκλείστηκαν.

Σε συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών διάρκειας ενός έτους M2-124 και M2-125, η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά μέσο όρο κατά 48 ml (FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού, πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, p<0,0001) και κατά 55 ml (FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001). Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας ήταν εμφανής στην πρώτη επίσκεψη μετά από 4 εβδομάδες και διατηρήθηκε έως ένα έτος (τέλος περιόδου θεραπείας). Η συχνότητα (ανά ασθενή ανά έτος) των μέτριων παροξύνσεων (που απαιτούν παρέμβαση με συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή) ή των σοβαρών παροξύνσεων (που έχουν ως αποτέλεσμα την εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή οδηγούν σε θάνατο) μετά από 1 έτος ήταν 1,142 με τη ροφλουμιλάστη και 1,374 με το εικονικό φάρμακο που αντιστοιχεί σε μείωση σχετικού κινδύνου της τάξης του 16,9% (95% CI: 8,2% έως 24,8%) (πρωτεύον τελικό σημείο, p=0,0003). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, ανεξαρτήτως προηγούμενης θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή υποκείμενης θεραπείας με LABAs. Στην υποομάδα των ασθενών με ιστορικό συχνών παροξύνσεων (τουλάχιστον 2 παροξύνσεων κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους), η συχνότητα των παροξύνσεων ήταν 1,526 με τη ροφλουμιλάστη και 1,941 με το εικονικό φάρμακο που αντιστοιχεί σε μείωση σχετικού κινδύνου της τάξης του 21,3% (95% CI: 7,5% έως 33,1%). Η ροφλουμιλάστη δεν μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των παροξύνσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην υποομάδα των ασθενών με μέτρια ΧΑΠ.

Η μείωση των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων με ροφλουμιλάστη και LABA σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και LABA ήταν κατά μέσο όρο 21% (p=0,0011). Η αντίστοιχη μείωση των παροξύνσεων που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συγχορηγούμενους LABAs ήταν κατά μέσο όρο 15% (p=0,0387). Οι αριθμοί των ασθενών που απεβίωσαν για οποιοδήποτε λόγο ήταν ίσοι για αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή ροφλουμιλάστη (42 θανάτους η κάθε ομάδα, 2,7% η κάθε ομάδα, κοινή ανάλυση).

Συνολικά 2.690 ασθενείς περιελήφθησαν και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο υποστηρικτικές μελέτες διάρκειας 1 έτους (M2-111 και M2-112). Σε αντίθεση με τις δύο επιβεβαιωτικές μελέτες, δεν ζητήθηκε ιστορικό χρόνιας βρογχίτιδας και παροξύνσεων ΧΑΠ για την ένταξη των ασθενών. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν σε 809 (61%) από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη, ενώ η χρήση LABAs και θεοφυλλίνης απαγορευόταν. Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά

μέσο όρο κατά 51 ml (FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001) και κατά 53 ml (FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001). Η συχνότητα των παροξύνσεων (όπως ορίζεται στα πρωτόκολλα) δεν μειώθηκε σημαντικά από τη ροφλουμιλάστη στις μεμονωμένες μελέτες (μείωση σχετικού κινδύνου: 13,5% στη Μελέτη M2-111 και 6,6% στη Μελέτη M2-112, p= μη σημαντικό). Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανεξάρτητες από την ταυτόχρονη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Δύο υποστηρικτικές μελέτες διάρκειας έξι μηνών (M2-127 και M2-128) περιλάμβαναν ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ για τουλάχιστον 12 μήνες πριν την έναρξη. Και οι δύο μελέτες περιλάμβαναν ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών και FEV₁ 40% έως 70% του προβλεπόμενου. Η θεραπεία με ροφλουμιλάστη ή εικονικό φάρμακο προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία με μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικό, συγκεκριμένα σαλμετερόλη στη Μελέτη M2-127 ή τιοτρόπιο στη Μελέτη M2-128. Στις δύο μελέτες διάρκειας έξι μηνών, ο FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού βελτιώθηκε σημαντικά κατά 49 ml (πρωτεύον τελικό σημείο, p<0,0001) πέρα από το βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα της ταυτόχρονης θεραπείας με σαλμετερόλη στη Μελέτη M2-127 και κατά 80 ml (πρωτεύον τελικό σημείο, p<0,0001) επιπρόσθετα προς την ταυτόχρονη θεραπεία με τιοτρόπιο στη Μελέτη M2-128.

Η Μελέτη RO-2455-404-RD ήταν μια μελέτη διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με ΧΑΠ με FEV₁ <50% του προβλεπόμενου φυσιολογικού κατά την έναρξη της θεραπείας (προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού) και ιστορικό συχνών παροξύνσεων. Η μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της ροφλουμιλάστης στη συχνότητα των παροξύνσεων ΧΑΠ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με σταθερούς συνδυασμούς LABA και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Συνολικά 1935 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή φαρμακευτική αγωγή και περίπου 70% χρησιμοποιούσαν επίσης έναν μουσκαρινικό ανταγωνιστή μακράς δράσης (LAMA) καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μείωση της συχνότητας των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ ανά ασθενή ανά έτος. Η συχνότητα των σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ και των μεταβολών του FEV₁ αξιολογήθηκαν ως βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Πίνακας 2. Περίληψη των τελικών σημείων για τις παροξύνσεις ΧΑΠ στη Μελέτη RO-2455-404- RD

Κατηγορία παρόξυνσης	Μοντέλο ανάλυσης	Ροφλουμιλάστη (N=969) Ποσοστό (n)	Εικονικό φάρμακο (N=966) Ποσοστό (n)	Λόγος Ροφλουμιλάστης/Εικονικό Φάρμακο			Αμφίπλευρη τιμή p
				Λόγος συχνότητων	Μεταβολή (%)	95% CI	
Μέτρια ή σοβαρή	Παλινδρόμηση Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753 1,002	0,0529
Μέτρια	Παλινδρόμηση Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775 (1,078)	0,2875
Σοβαρή	Αρνητική διωνυμική παλινδρόμηση	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601 (0,952)	0,0175

Υπήρξε μια τάση προς μείωση των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων σε υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο πάνω από 52 εβδομάδες, η οποία δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα (Πίνακας 2). Μια προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας με χρήση του μοντέλου επεξεργασίας με αρνητική διωνυμική παλινδρόμηση κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά -14,2% (λόγος συχνότητων: 0,86, 95% CI: 0,74 έως 0,99).

Οι λόγοι συχνότητας της ανάλυσης με παλινδρόμηση Poisson κατά πρωτόκολλο και της μη σημαντικής ευαισθησίας για εγκατάλειψη θεραπείας ανάλυσης με παλινδρόμηση Poisson στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας ήταν 0,81 (95% CI: 0,69 έως 0,94) και 0,89 (95% CI: 0,77 έως 1,02) αντίστοιχα.

Μειώσεις επιτεύχθηκαν στην υποομάδα ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με LAMA (λόγος συχνότητας: 0,88, 95% CI: 0,75 έως 1,04) και στην υποομάδα που δεν λάμβανε LAMA (λόγος συχνότητας: 0,83, 95% CI: 0,62 έως 1,12).

Η συχνότητα σοβαρών παροξύνσεων μειώθηκε στη συνολική ομάδα ασθενών (λόγος συχνότητας: 0,76, 95% CI: 0,60 έως 0,95) με συχνότητα 0,24 ανά ασθενή/έτος συγκρινόμενη με συχνότητα 0,32 ανά ασθενή/έτος στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Μια παρόμοια μείωση επιτεύχθηκε στην υποομάδα ασθενών που υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε θεραπεία με LAMA (λόγος συχνότητας: 0,77, 95% CI: 0,60 έως 0,99) και στην υποομάδα που δεν υποβαλλόταν σε θεραπεία με LAMA (λόγος συχνότητας: 0,71, 95% CI: 0,42 έως 1,20).

Η ροφλουμιλάστη βελτίωσε την πνευμονική λειτουργία μετά από 4 εβδομάδες (με διατήρηση για διάστημα πάνω από 52 εβδομάδες). Ο FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού αυξήθηκε για την ομάδα της ροφλουμιλάστης κατά 52 mL (95% CI: 40, 65 mL) και μειώθηκε για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά 4 mL (95% CI: -16, 9 mL). Ο FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση υπέρ της ροφλουμιλάστης κατά 56 mL σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: 38, 73 mL).

Δεκαεπτά ασθενείς (1,8%) στην ομάδα της ροφλουμιλάστης και 18 ασθενείς (1,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου απεβίωσαν λόγω οποιασδήποτε αιτίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας και 7 ασθενείς (0,7%) σε κάθε ομάδα λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ. Το ποσοστό ασθενών που παρουσίασε τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας ήταν 648 (66,9%) ασθενείς και 572 ασθενείς (59,2%) στις ομάδες της ροφλουμιλάστης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες για τη ροφλουμιλάστη στη Μελέτη RO-2455-404-RD ήταν σύμφωνες με εκείνες που έχουν ήδη συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.8.

Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροφλουμιλάστης (27,6%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (19,8%) αποσύρθηκαν από τη φαρμακευτική αγωγή κατά τη μελέτη λόγω οποιασδήποτε αιτίας (λόγος κινδύνου: 1,40, 95% CI: 1,19 έως 1,65). Οι κύριοι λόγοι για τη διακοπή της δοκιμής ήταν η απόσυρση της συγκατάθεσης και οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δοκιμή τιτλοποίησης της δόσης έναρξης

Η ανεκτικότητα της ροφλουμιλάστης αξιολογήθηκε σε μία 12-εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων δοκιμή (RO-2455-302-RD) σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα. Κατά τη διαλογή, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία παρόξυνση κατά το προηγούμενο έτος και να είναι σε πρότυπη θεραπεία συντήρησης ΧΑΠ για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Συνολικά 1.323 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (n=443), ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (n=439), ή ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (n=441).

Καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης των 12 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω οποιασδήποτε αιτίας ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που αρχικά λάμβαναν ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (18,4%), σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (24,6%, Λόγος πιθανοτήτων 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p=0,017). Το ποσοστό διακοπής για εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενα από 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν Ανεπιθύμητη Ενέργεια που προέκυψε από τη θεραπεία (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) που παρουσιάζει ενδιαφέρον, οριζόμενη ως διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, μειωμένη όρεξη, αϋπνία και κοιλιακό άλγος (δευτερεύον τελικό σημείο), ήταν ονομαστικά στατιστικά

σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που αρχικά λάμβαναν ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (45,4%), σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (54,2%, Λόγος πιθανοτήτων 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], $p=0,001$). Το ποσοστό εμφάνισης μίας TEAE που παρουσιάζει ενδιαφέρον για εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενα από 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες, δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς που έλαβαν δόση 500 μικρογραμμάτων μία φορά την ημέρα είχαν διάμεση ανασταλτική δράση στη PDE4 της τάξης του 1,2 (0,35, 2,03), και εκείνοι που έλαβαν δόση 250 μικρογραμμάτων μία φορά την ημέρα είχαν διάμεση ανασταλτική δράση στη PDE4 της τάξης του 0,6 (0,20, 1,24). Η μακροχρόνια χορήγηση δόσης επιπέδου των 250 μικρογραμμάτων μπορεί να μην επάγει επαρκή αναστολή της PDE4 για την επίτευξη κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα είναι μία υποθεραπευτική δόση, και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως δόση έναρξης για τις πρώτες 28 ημέρες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ροφλουμιλάστη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ροφλουμιλάστη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στον άνθρωπο, με το σχηματισμό ενός κύριου φαρμακοδυναμικά ενεργού μεταβολίτη, του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης. Επειδή και η ροφλουμιλάστη και το N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης συμβάλλουν στην ανασταλτική δράση στη PDE4 *in vivo*, οι φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις βασίζονται στη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 (δηλ. στη συνολική έκθεση και στη ροφλουμιλάστη και στο N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης).

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροφλουμιλάστης μετά από του στόματος δόση 500 μικρογραμμάτων είναι περίπου 80%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ροφλουμιλάστης στο πλάσμα συνήθως εμφανίζονται περίπου μία ώρα μετά τη χορήγηση δόσης (με διακύμανση από 0,5 έως 2 ώρες) στην κατάσταση νηστείας. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη N-οξειδίου επιτυγχάνονται μετά από περίπου οκτώ ώρες (με διακύμανση από 4 έως 13 ώρες). Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) της ροφλουμιλάστης κατά μία ώρα και μειώνει τη C_{max} κατά περίπου 40%.

Ωστόσο, η C_{max} και ο t_{max} του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης δεν επηρεάζονται.

Κατανομή

Η πρωτεϊνική σύνδεση της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της N-οξειδίου στο πλάσμα είναι περίπου 99% και 97%, αντίστοιχα. Ο όγκος κατανομής για εφάπαξ δόση 500 μικρογραμμάτων ροφλουμιλάστης είναι περίπου 2,9 l/kg. Λόγω των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, η ροφλουμιλάστη κατανέμεται χωρίς καθυστέρηση στα όργανα και στους ιστούς περιλαμβανομένου του λιπώδους ιστού του ποντικού, του κρικητού και του αρουραίου. Μία πρόωμη φάση κατανομής με σημαντική διείσδυση στους ιστούς ακολουθείται από σημαντική φάση απομάκρυνσης από το λιπώδη ιστό, πιθανότατα λόγω έντονης διάσπασης της μητρικής ουσίας σε N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης. Αυτές οι μελέτες σε αρουραίους με ραδιοεπισημασμένη ροφλουμιλάστη επίσης δείχνουν μικρή διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ειδική συσσώρευση ή συγκράτηση της ροφλουμιλάστης ή των μεταβολιτών της σε όργανα και στο λιπώδη ιστό.

Βιομετασχηματισμός

Η ροφλουμιλάστη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω Φάσης I (κυτόχρωμα P450) και Φάσης II

(σύζευξη). Ο μεταβολίτης N-οξειδίου είναι ο κύριος μεταβολίτης που παρατηρήθηκε στο ανθρώπινο πλάσμα. Η AUC πλάσματος του μεταβολίτη N-οξειδίου είναι κατά μέσο όρο περίπου 10 φορές μεγαλύτερη από την AUC πλάσματος της ροφλουμιλάστης. Για το λόγο αυτό, ο μεταβολίτης N-οξειδίου θεωρείται ο κύριος συντελεστής στη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 *in vivo*.

In vitro μελέτες και μελέτες κλινικών αλληλεπιδράσεων δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της ροφλουμιλάστης στο μεταβολίτη της N-οξειδίου γίνεται μέσω των CYP1A2 και 3A4. Με βάση περαιτέρω *in vitro* αποτελέσματα στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ροφλουμιλάστης και του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ή 4A9/11. Για το λόγο αυτό, υπάρχει μικρή πιθανότητα σχετικών αλληλεπιδράσεων με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του P450. Επιπρόσθετα, *in vitro* μελέτες δεν έδειξαν επαγωγή των CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ή 3A4/5 και έδειξαν μόνο ασθενή επαγωγή του CYP2B6 από τη ροφλουμιλάστη.

Αποβολή

Η κάθαρση από το πλάσμα μετά από βραχείας διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση της ροφλουμιλάστης είναι περίπου 9,6 1/ώρα. Έπειτα από στόματος δόση, ο μέσος αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της N-οξειδίου είναι περίπου 17 και 30 ώρες, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της N-οξειδίου επιτυγχάνονται μετά από περίπου 4 ημέρες για τη ροφλουμιλάστη και 6 ημέρες για το N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης μετά από χορήγηση δόσης άπαξ ημερησίως. Έπειτα από ενδοφλέβια ή από στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ροφλουμιλάστης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 70% στα ούρα σε μορφή ανενεργών μεταβολιτών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της N-οξειδίου είναι ανάλογη της δόσης για δόσεις που κυμαίνονται από 250 μικρογραμμάρια έως 1.000 μικρογραμμάρια.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, γυναίκες και μη-Καυκάσιους, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 ήταν αυξημένη. Η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 ήταν ελαφρώς μειωμένη σε καπνιστές. Καμία από αυτές τις αλλαγές δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Ένας συνδυασμός παραγόντων, όπως σε έγχρωμες γυναίκες, μη καπνίστριες, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης και σε επιμένουσα δυσανεξία. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη Μελέτη RO-2455-404-RD σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό, η συνολική ανασταλτική δράση στην PDE4, όπως προσδιορίστηκε από τα *ex vivo* ελεύθερα κλάσματα, βρέθηκε 15% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών και 11% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 μειώθηκε κατά 9% σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 10-30 ml/λεπτό). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική 250 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης άπαξ ημερησίως εξετάστηκε σε 16 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh A και B. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αυξήθηκε κατά περίπου 20% σε ασθενείς με Child-Pugh A και περίπου 90% σε ασθενείς με Child-Pugh B. Προσομοιώσεις δείχνουν αναλογική δοσοεξάρτηση μεταξύ ροφλουμιλάστης των 250 και 500 μικρογραμμάρια σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με Child-Pugh A (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh B ή C δεν πρέπει να λαμβάνουν ροφλουμιλάστη (βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν στοιχεία για δυναμικό ανοσοτοξικότητας, ευαισθητοποίησης δέρματος ή φωτοτοξικότητας.

Μικρή μείωση της γονιμότητας του άρρενος παρατηρήθηκε σε συνδυασμό με τοξικότητα στην επιδιδυμίδα σε αρουραίους. Δεν υπήρξαν τοξικότητα στην επιδιδυμίδα ή μεταβολές σε παραμέτρους του σπέρματος σε οποιαδήποτε άλλα είδη τρωκτικών ή μη τρωκτικών συμπεριλαμβανομένων των πιθήκων παρά τις υψηλότερες εκθέσεις.

Σε μία από τις δύο μελέτες ανάπτυξης σε έμβρυα αρουραίων, μεγαλύτερη συχνότητα ατελούς οστεοποίησης κρανιακού οστού παρατηρήθηκε σε δόση που προκαλεί τοξικότητα στη μητέρα. Σε μία από τις τρεις μελέτες γονιμότητας και ανάπτυξης των εμβρύων σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν απώλειες μετά την εμφύτευση. Απώλειες μετά την εμφύτευση δεν παρατηρήθηκαν σε κουνέλια. Παράταση της κύησης παρατηρήθηκε σε ποντικούς.

Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τα πιο σημαντικά ευρήματα σε φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες ασφάλειας παρατηρήθηκαν σε υψηλότερες δόσεις και εκθέσεις, από αυτές που προορίζονται για κλινική χρήση. Αυτά τα ευρήματα ήταν κυρίως ευρήματα του γαστρεντερικού (δηλ. έμετος, αυξημένη γαστρική έκκριση, διαβρώσεις του στομάχου, φλεγμονή του εντέρου) και καρδιακά ευρήματα (δηλ. εστιακή αιμορραγία, εναποθέσεις αιμοσιδερίνης και λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση στο δεξί κόλπο σε σκύλους, και μειωμένη αρτηριακή πίεση και αυξημένος καρδιακός ρυθμός σε αρουραίους, ινδικά χοιρίδια και σκύλους).

Ειδική για τα τρωκτικά τοξικότητα στο ρινικό βλεννογόνο παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης και καρκινογένεσης. Αυτή η επίδραση φαίνεται να οφείλεται σε ένα ADCP (4-Αμινο-3,5-διχλωρο-πυριδινό) N-οξείδιο ενδιάμεσο που σχηματίζεται ειδικά στον οσφρητικό βλεννογόνο των τρωκτικών, με ειδική συγγένεια σύνδεσης σε αυτά τα είδη (δηλ. ποντικό, αρουραίο και κρινητό).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
FDC&blue#2/λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC αλουμινίου σε συσκευασίες των 30 ή 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95,
19009, Πικέρμι Αττικής,
Ελλάδα

Τοπικός αντιπρόσωπος για την Κύπρο: COSTAKIS TSISIOS & CO. LTD, Τηλ.: +357 25343150

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ